



TITLE:

神経因性膀胱に対するロバベロン錠(KN-7)の効果に関する研究

AUTHOR(S):

遠藤, 博志; 園田, 孝夫; 小柳, 知彦; 丸, 彰夫; 黒田, 一秀; 高村, 孝夫; 稲田, 文衛; ... 岩崎, 昌太郎; 由良, 守司; 丸田, 耕一

CITATION:

遠藤, 博志 ...[et al]. 神経因性膀胱に対するロバベロン錠(KN-7)の効果に関する研究. 泌尿器科紀要 1984, 30(1): 135-144

ISSUE DATE:

1984-01

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118083>

RIGHT:

神経因性膀胱に対するロバベロン錠 (KN-7) の 効 果 に 関 する 研 究

松戸市立病院泌尿器科 遠藤 博志 大阪大学医学部泌尿器科学教室(主任: 園田孝夫教授) 園田 孝夫 北海道大学医学部泌尿器科学教室(主任: 小柳知彦教授) 小柳 知彦・丸 彰夫 旭川医科大学泌尿器科学教室(主任: 黒田一秀教授) 黒田 一秀・高村 孝夫・稲田 文衛 釧路労災病院泌尿器科 六條 正俊 岩手医科大学泌尿器科学教室(主任: 大堀 勉教授) 大堀 勉・久保 隆・高田 耕・鈴木 安 東北労災病院泌尿器科 中野 修道 東京労災病院泌尿器科 武田 裕寿・安藤 正夫	新潟大学医学部泌尿器科学教室(主任: 佐藤昭太郎教授) 佐藤昭太郎・高木隆治・上原 徹・安藤 徹 金沢大学医学部泌尿器科学教室(主任: 黒田恭一教授) 黒田 恭一・勝見 哲郎・村山 和夫 金沢医科大学泌尿器科学教室(主任: 津川龍三教授) 津川 龍三・山川 義憲 名古屋大学医学部泌尿器科学教室(主任: 三矢英輔教授) 近藤 厚生・小谷 俊一 岐阜大学医学部泌尿器科学教室(主任: 西浦常雄教授) 河田幸道・鄭 漢彬・酒井俊助・説田 修 星ヶ丘厚生年金病院泌尿器科 中新井邦夫・山田 薫 長崎大学医学部泌尿器科学教室(主任: 斉藤 泰教授) 斉藤 泰・岩崎昌太郎・由良守司・丸田耕一
--	--

THERAPEUTIC EFFECT OF ROBAVERON TABLET (KN-7) ON NEUROGENIC BLADDER

Hiroshi ENDO

From the Department of Urology, Mastudo Municipal Hospital

Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University, Medical School

Tomohiko KOYANAGI and Akio MARU

From the Department of Urology, Hokkaido University, School of Medicine

Kazuhide KURODA, Takao TAKAMURA and Fumie INADA

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Masatoshi ROKUZYU

From the Department of Urology, Kushiro Rosai Hospital

Tsutomu OHORI, Takashi KUBO, Kou TAKADA and Yasushi SUZUKI

From the Department of Urology, Iwate Medical University, School of Medicine

Nobumichi NAKANO

From the Department of Urology, Tohoku Rosai Hospital

Hirohisa TAKEDA and Masao ANDO

From the Urological Clinic, Tokyo Rosai Hospital

Shotaro SATO, Riuji TAKAGI, Toru UEHARA and Tetsu ANDO

From the Department of Urology, Niigata University, School of Medicine

Kyoich KURODA, Tetsuo KATSUMI and Kazuo MURAYAMA

From the Department of Urology, Kanazawa University, School of Medicine

Ryuzo TSUGAWA and Yoshinori YAMAKAWA

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University

Atsuo KONDO and Toshikazu OTANI

From the Department of Urology, Nagoya University, School of Medicine

Yukimichi KAWADA, Kanhin TEI, Shunsuke SAKAI and Osamu SETSUDA

From the Department of Urology, Gifu University, School of Medicine

Kunio NAKARAI and Kaoru YAMADA

From the Department of Urology, Hoshigaoka Welfare Pension Hospital

Yutaka SATO, Shotaro IWASAKI, Morishi YURA and Koichi MARUTA

From the Department of Urology, Nagasaki University, School of Medicine

Therapeutic effect of Robaveron Tablet (KN-7) was studied on 128 patients suffering from neurogenic bladder. Robaveron Tablet was administered 6 tablets daily for 3 weeks.

The effect was evaluated by the residual urine, subjective symptoms, cystometric findings, urethral pressure profile and uroflowmetry. Remarkable decrease of residual urine was observed regardless of position of injury. The pressure amplitude defined as the difference between the maximum voiding pressure and the maximum resting pressure increased on any group of neurogenic bladder. The effectiveness, rated as moderately improved or better was 76.9% for brain disorders, 58.3% for upper moter neuron lesion and 75.7% for lower motor neuron lesion of spinal injuries, 58.3% for peripheral nervous injuries and 100% for others.

No remarkable abnormality was observed in the results of side effects or clinical laboratory tests.

Key words: Robaveron Tablet, KN-7, Neurogenic bladder

緒 言

神経因性膀胱の治療目的は上部尿路の機能を正常に保つことが主眼であり、そのためには排尿機能不全にともなう残尿の存在が問題で、その軽減がめざされるべきである。

従来、神経因性膀胱に対する排尿機能改善薬が数多く開発され臨床的にも応用されてきたが、なお確実なものは少ないのが現状である。近年、前立腺肥大症の治療薬として開発された水溶性注射剤ロバベロンは中新井らの基礎的実験により膀胱平滑筋に直接作用しこれを収縮させることが立証され¹⁻⁴⁾、臨床的にも神経因性膀胱の排尿機能改善に有効であることが認められた⁵⁻²⁷⁾。しかし、治療薬として長期間使用する場合、剤型は注射剤より経口剤がむしろ望まれる。1979年、ロバベロン錠が試作され安全性も確認された²⁸⁾ので同年10月から1980年4月にわたって本剤の神経因性膀胱に対する排尿改善薬としてのパイロット臨床試験が実

施された。今回はさらに施設数を増し神経因性膀胱に対するロバベロン錠の臨床効果について統一されたプロトコールにもとづいて共同研究をおこなったのでその成績を報告する。

ロバベロン錠 (KN-7) について

ロバベロンはスイスのロバファーム社が開発した成熟雄ブタ前立腺の抽出物で有効成分はいまだあきらかにされていないが筋原性の作用を有し膀胱利尿筋の筋力増強に寄与するものと推測されている。

ロバベロン錠1錠中には成熟ブタ前立腺抽出物 20 mg が含まれている。

対象および投与方法

今回とりあつかった神経因性膀胱は Table 1 に示すごとく 128 例で性別では男子95例、女子33例であった。なお、副作用については判定不能例も含めて 132 例について検討した。診断名からその疾患部位を大別すると脳疾患13例、背髄疾患上位型36例、脊髄疾患下

Table 1. 対象患者背景

合	計	128
性別	男	95
	女	33
年齢(歳)	～29	8
	30～39	21
	40～49	27
	50～59	25
	60～	47
診断名	脳疾患	13
	脊髄疾患 上位	36
	下位	37
	末梢神経疾患	36
	その他	3
時期分類	急性期：	6
	回復期：	36
	慢性期：	69
	固定期：	16
投与量	50 ml 未満	16
	50～200 ml	73
	201 ml 以上	39
膀胱の性状	反射性膀胱	44
	非反射性膀胱	75
	正常	8
合併症	あり	32
	なし	96

位型37例，末梢神経疾患36例，その他3例であった。

受傷後本剤投与までの期間は原則として症状の固定した時期を選ぶことにしたが，急性期6例，回復期36例，慢性期69例，固定期16例であった。

本剤投与開始前の残尿量は原則として50 ml 以上としたが，50 ml 未満16例，50～200 ml 73例，201 ml 以上39例であった。

膀胱の性状は膀胱内圧曲線の状態，膀胱内圧測定値，疾患部位，罹病期間などより推定し3群に分けた。反射性膀胱44例，非反射性膀胱75例，正常8例であった。

ロバペロン錠の投与方法は原則として1回2錠，1日3回服用し，3週間連用後に効果を判定した。なお，この間他の排尿機能改善薬の使用は禁じた。

検査項目および判定方法

ロバペロン錠投与前後の検査項目は残尿量，膀胱内圧測定および自覚症状などであるが，尿流測定，尿道抵抗など実施可能な施設ではこれらも参考とした。

残尿量は原則として3回の平均値をとった。

残尿率(%)，残尿減少率(%)も算出した。

膀胱内圧検査では最大膀胱容量，最高意識圧，最大静止圧を測定し，最高意識圧－最大静止圧＝収縮振幅を求めた。

自覚症状は排尿回数，尿意の有無，排尿開始時間，排尿方法，尿線および尿失禁の状態などを聴取した。

副作用については詳細に調査した。また，投与前後に血液および尿の一般検査，腎機能検査，肝機能検査を実施した。

効果判定は主治医の意見を重視した。残尿量および膀胱内圧測定値を主体とし，尿道抵抗，尿流量曲線，自覚症状などを考慮し5段階に分けて判定した。さらに，安全性(副作用と臨床検査成績)を加味して本剤の有用性を判定した。

結 果

ロバペロン錠使用前後の成績を疾患別ならびに使用前の膀胱の性状別に比較検討した。なお，疾患別のその他は3例と症例も少なく表示のみにとどめた。

1 疾患別機能試験成績 (Table 2, 3)

i) 残尿量，残尿率および残尿減少率

残尿量のもっとも減少した群は脊髄疾患の下位型で平均71 ml，以下末梢神経疾患，脊髄疾患の上位型，脳疾患の順であった。

残尿率は脳疾患，脊髄疾患下位型でそれぞれ平均22.4，18.3%の減少をみたが，末梢神経疾患では12.7%であった。

残尿減少率は脊髄疾患下位型27.7%，末梢神経疾患34.5%，脳疾患28.6%と極めて優れた成績を示したが，脊髄疾患上位型は20.6%にとどまった。残尿減少率30%以上を有効症例と考え疾患別に例数をみると脊髄疾患下位型60.0%，脳疾患58.3%，末梢神経疾患52.9%とこれらの疾患では半数以上の症例が30%以上の残尿減少をみている。

ii) 膀胱内圧測定値

最大膀胱容量は一般に減少の傾向にあるが，その差は少ない。脳疾患のみは平均40 mlの増加を認めた。

最大静止圧はほとんど不変であった。

最高意識圧は脊髄疾患上位型がわずかに2 mmHg低下した他はいずれも上昇した。

振幅が5 mmHg以上，上昇したものは脊髄疾患下位型と末梢神経疾患であり，脳疾患，脊髄上位型も2～3 mmHgの上昇を示している。収縮振幅の変化を各疾患の症例数で検討すると，5 mmHg以上の上昇をみたものは脊髄疾患下位型60.0%，末梢神経疾患58.1%で，脳疾患，脊髄疾患上位型ではそれぞれ33.3，41.9%であった。

Table 2. 疾患別機能試験成績 (1)

疾患	検査	残尿量				
		残尿量 (ml)	排尿量 (ml)	残尿率 (%)	残尿減少率 (%)	30.0%以上 減少例の割合
脳疾患	前	132±33.3	160±38.1	52.6±18.34	28.6±9.04	7/12(58.3)
	後	101±28.9	185±34.9	30.2±8.50		
脊髄疾患	上位前	178±20.1	185±22.4	70.9±9.59	20.6±6.60	12/34(35.3)
	上位後	126±16.5	165±15.4	58.8±8.84		
	下位前	191±30.4	239±26.8	51.8±9.40	27.7±8.14	18/30(60.0)
	下位後	120±20.6	266±27.0	33.5±6.50		
末梢神経疾患	前	200±28.2	181±25.0	45.4±5.12	34.5±5.30	18/34(52.9)
	後	147±29.3	197±27.1	32.7±5.33		
その他	前	229±122.9	142±42.1	87.4±36.02	71.8±10.04	3/3 (100.0)
	後	45±17.9	267±87.1	13.3±6.54		

Table 3. 疾患別機能試験成績 (2)

疾患	検査	最大膀胱容量 (ml)	最高意識圧 (mmHg)	最大静止圧 (mmHg)	振 幅 (意識圧-静止圧)	振 幅 5mmHg以上 増加例の割合
脳疾患	前	320±51.3	62±8.5	16±3.4	48±10.0	3/9 (33.3)
	後	360±48.5	68±12.4	20±3.9	50±11.6	
脊髄疾患	上位前	300±27.3	83±5.5	27±2.4	55±5.7	13/31(41.9)
	上位後	267±19.6	81±6.1	26±3.3	58±6.5	
	下位前	408±28.6	69±5.7	25±2.8	47±4.9	15/25(60.0)
	下位後	403±25.1	81±7.8	24±2.8	59±6.8	
末梢神経疾患	前	451±28.3	54±6.0	21±2.9	32±4.7	18/31(58.1)
	後	432±29.6	60±5.5	23±3.8	37±4.1	
その他	前	277±85.2	24±4.6	11±4.7	13±0.7	2/3 (66.7)
	後	365±58.0	40±14.0	15±2.7	25±11.3	

Table 4. 膀胱の性状別機能試験成績 (1)

膀胱の性状	検査	残尿量				
		残尿量 (ml)	排尿量 (ml)	残尿率 (%)	残尿減少率 (%)	30.0%以上 減少例の割合
反射性膀胱	前	174±18.3	171±19.6	72.0±9.34	15.9±6.78	15/44(34.1)
	後	124±15.0	162±13.8	58.4±7.95		
非反射性膀胱	前	200±19.1	207±17.3	58.5±9.68	38.6±10.48	38/72(52.8)
	後	138±17.3	229±18.9	31.8±3.63		
正 常	前	122±48.3	206±54.4	42.5±18.71	40.7±8.53	5 / 8 (62.5)
	後	81±41.3	207±31.7	24.0±12.52		

2 膀胱の性状別機能試験成績 (Table 4, 5)

本剤使用前の膀胱の性状について膀胱内圧検査などから反射性膀胱, 非反射性膀胱, 正常の3型に分け, それぞれに対する影響を検討した。

i) 残尿量, 残尿率および残尿減少率

残尿量はいずれの型でも減少しているが非反射性膀胱では平均 62 ml と最高の値を示した。

残尿率では非反射性膀胱, 正常型がそれぞれ平均 26.7, 18.5%の減少をみているが, 反射性膀胱では平均13.6%の減少であった。

Table 5. 膀胱の性状別機能試験成績 (2)

膀胱の性状	検査	最大膀胱容量 (ml)	最高意識圧 (mmHg)	最大静止圧 (mmHg)	振 幅 (意識圧-静止圧)	振 幅 5 mmHg以上 増加例の割合
反 射 性 膀 胱	前	287±24.0	80±5.2	24±2.3	58±5.6	15/38(39.5)
	後	274±18.6	80±5.8	25±3.0	58±6.4	
非反射性膀胱	前	430±19.4	59±3.8	23±1.8	38±3.1	35/64(54.7)
	後	419±17.9	68±4.3	23±2.2	45±3.8	
正 常	前	340±61.2	45±9.5	21±7.3	24±5.4	3/6(50.0)
	後	339±37.2	58±16.1	20±5.9	37±11.6	

Table 6. 疾患・膀胱の性状別効果判定

		() : やや有効以上			
疾患・性状	効 果	効果判定	残尿量 30.0%以上 減少例の割合	振 幅 5 mmHg以上 増加例の割合	
脳 疾 患		8/13 (10/13)	7/12	3/9	
	%	61.5 (76.9)	58.3	33.3	
脊 髄 疾 患	上位	13/36 (21/36)	12/36	13/34	
	%	36.1 (58.3)	33.3	38.2	
末梢神経疾患	下位	14/37 (28/37)	18/32	15/27	
	%	37.8 (75.7)	56.3	55.6	
そ の 他		16/36 (21/36)	18/34	18/31	
	%	44.4 (58.3)	52.9	58.1	
膀 胱		3/3 (3/3)	3/3	2/3	
	%	100.0 (100.0)	100.0	66.7	
の 非 反 射 性 膀 胱		17/44 (27/44)	15/44	15/38	
	%	38.6 (61.4)	34.1	39.5	
性 状 正 常		32/75 (50/75)	38/72	35/64	
	%	42.7 (66.7)	52.8	54.7	
		6/8 (7/8)	5/8	3/6	
	%	75.0 (87.5)	62.5	50.0	

残尿減少率では正常型が最高の平均40.7%の減少をみた。反射性膀胱では平均15.9%の減少をみている。それぞれの型別について残尿減少率30%以上減少したものは正常型では8例中5例(62.5%)、非反射性膀胱では72例中38例(52.8%)、反射性膀胱では44例中15例(34.1%)であった。

ii) 膀胱内圧測定値

最大膀胱容量は本剤使用前後で不変であった。

最大静止圧も膀胱の性状による差はなく、不変であった。

最高意識圧は正常型では平均13 mmHg、非反射性膀胱では平均9 mmHg増加し、反射性膀胱は不変であった。

振幅は正常型が平均13 mmHg、非反射性膀胱では平均7 mmHg増加した。

振幅が5 mmHg以上増加した症例数を膀胱の性状別にみると正常型では6例中3例(50.0%)、非反射性膀胱では64例中35例(54.7%)、反射性膀胱では38例中15例(39.5%)であった。

3 臨床効果 (Table 6~8)

主治医が判定した臨床効果と実測値との関係について検討した。判定は著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に分けられたが、128例の効果判定は著効7例(5.5%)、有効50例(39.1%)、やや有効28例(21.9%)、無効42例(32.8%)、悪化1例(0.8%)であった。やや有効以上を有効と考え疾患部位との関

Table 7. 疾患・膀胱の性状の時期別効果判定

(): やや有効以上

時 期		急 性 期		回 復 期		固 定 期	
疾患・性状		～ 1 M		1 M～1 Y		慢性期 1 Y～	
疾 患	脳 疾 患	1/1	(1/1)	2/3	(3/3)	4/7	(5/7)
	%	100.0	(100.0)	66.7	(100.0)	57.1	(71.4)
	脊 髓 疾 患	1/1	(1/1)	4/10	(6/10)	7/19	(11/19)
	上位	100.0	(100.0)	40.0	(60.0)	36.8	(57.9)
	下位	1/1	(1/1)	4/8	(7/8)	9/27	(19/27)
患 末梢神経疾患	%	100.0	(100.0)	50.0	(87.5)	33.3	(70.4)
	%	66.7	(100.0)	46.7	(53.3)	41.2	(58.8)
そ の 他		3/3		(3/3)			
%		100.0		(100.0)			
膀 胱	反射性膀胱	1/1	(1/1)	5/9	(7/9)	9/26	(17/26)
	%	100.0	(100.0)	55.6	(77.8)	34.6	(65.4)
	の 非反射性膀胱	4/5	(5/5)	11/25	(16/25)	16/42	(26/42)
性 状	%	80.0	(100.0)	44.0	(64.0)	38.1	(61.9)
	正 常	—		2/2	(2/2)	2/4	(3/4)
% 状 正 常		100.0		(100.0)		50.0 (75.0)	

Table 8. 臨床成績

		症例数	著効	有効	やや有効	無効	悪化	有効以上の有効率	やや有効以上の有効率
性	男	95	4	31	24	35	1	36.8	62.1
	女	33	3	19	4	7	0	66.7	78.8
年 齢	～ 29	8	2	4	1	1	0	75.0	87.5
	30～39	21	2	8	1	9	1	47.6	52.4
	40～49	27	0	12	9	6	0	44.4	77.8
	(歳) 50～59	25	0	5	11	9	0	20.0	64.0
	60～	47	3	21	6	17	0	51.1	63.8
投 与 前	50 ml 未満	16	1	7	3	4	1	50.0	68.8
	50～200ml	73	2	30	17	24	0	43.8	67.1
	201 ml 以上	39	4	13	8	14	0	43.6	64.1
診 断 名	脳疾患	13	1	7	2	2	1	61.5	76.9
	※ 脊髄疾患 上位	36	1	12	8	15	0	36.1	58.3
	下位	37	2	12	14	9	0	37.8	75.7
	末梢神経疾患	36	2	14	5	15	0	44.4	58.3
	その他	3	1	2	0	0	0	100.0	100.0
時 期 分 類	※ 急性期	6	2	3	1	0	0	83.3	100.0
	回復期	36	4	15	6	11	0	52.8	69.4
	慢性期	69	0	26	20	22	1	37.7	66.7
	固定期	17	1	6	1	9	0	41.2	47.1
合 併 症	あり	32	1	11	5	15	0	37.5	53.1
	なし	96	6	39	23	27	1	46.9	70.8
※ 膀胱の性状	反射性膀胱	44	2	15	10	16	1	38.6	61.4
	非反射性膀胱	75	4	28	18	25	0	42.7	66.7
	正 常	8	1	5	1	1	0	75.0	87.5
効 果 判 定		128	7	50	28	42	1	44.5	66.4

※：不明例数は除く。

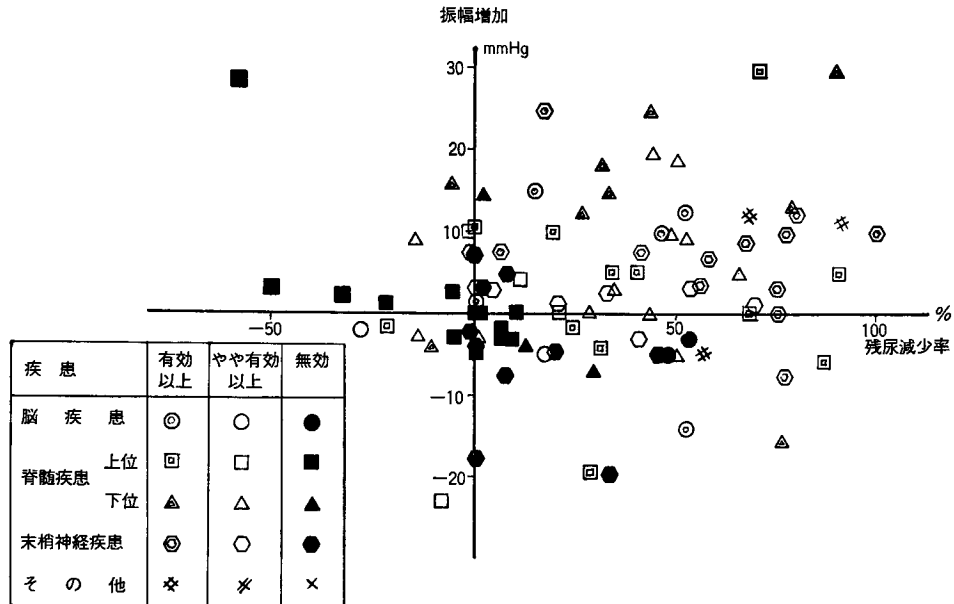


Fig. 1. 残尿減少・振幅増加と臨床効果

係をみると脳疾患13例中10例(76.9%)、脊髄疾患上位型36例中21例(58.3%)、脊髄疾患下位型37例中28例(75.7%)、末梢神経疾患36例中21例(58.3%)と脳疾患、脊髄疾患下位型に有効例が多くみられた。使用前の膀胱の性状別にみると、反射性膀胱44例中27例(61.4%)、非反射性膀胱75例中50例(66.7%)、正常型8例中7例(87.5%)と正常型を示すものに有効例が多かった。

受傷または発症後ロバペロン錠使用までの時期を1カ月以内、1カ月～1年、1年以上の3群にわけて効果を判定すると、疾患部位にかかわらず1カ月以内に使用された場合は6例中6例(100%)がやや有効以上であり、時期の経過とともに有効率は減少している。膀胱の性状別でも同様の結果が得られた。

ロバペロン錠使用前の残尿量を49 ml以下、50～200 ml、200 ml以上の3群にわけて効果を判定したが、一定の傾向は得られなかった。

Fig. 1は横軸に残尿減少率を縦軸に振幅増加をとり臨床効果と原疾患部位との関係を見たものである。残尿が減少し、振幅の増加した症例(右上)に有効例が多いが、振幅は増加しないが残尿量の減少したものにも有効例がみられた。また、残尿減少率30%以上のものにも無効例が5例認められた。

Table 8は臨床成績を一括表示したものである。

4 自覚症状 (Table 9)

自覚症状は主治医の判断によって改善と不変・悪化

に分けた。ただし、後者の中には正常な所見が保たれたのか、異常な症状がそのまま持続したのか判断し難いものがあり、また悪化も含まれたため、ロバペロン錠の効果としては改善例について検討した。

本剤使用前尿意を認めたもの75例(64.1%)、尿意のないもの42例(35.9%)であるが、6例(14.3%)は本剤の使用で尿意が出現した。

排尿回数は不変が半数の46例にみられ、変化したもの45例のうち31例(68.9%)が減少した。

Table 9. 自覚症状

	有→有 有→無 無→有 無→無			
	75	0	6	36
尿意	減少		不変	
	31		46	
排尿回数	改善		不変・悪化	
	44		74	
排尿開始時間	48		71	
	38		81	
尿線	16		95	
	20		82	
尿失禁	20		82	
	20		82	
残尿感	20		82	
	20		82	

Table 10. 副作用一覧表

氏名	性	年齢	基礎疾患	併用薬	種類	処置	主治医のコメント
E.T.	♂	62	脊損下位 (腰部脊椎管狭窄)	なし	倦怠感	投与中止	本剤との関連不明
S.S.	♂	42	脊損上位	なし	GOT・GPT 上昇	投与中止	6 T/日 3週間投与で症状不変のため4週目より 9 T/日 増量 GOT(25⇒33⇒76) GPT(35⇒42⇒70) 上昇, 関連不明
K.U.	♂	56	脳膀胱 (脳出血)	なし	放屁過多	継続投与	ガス排泄増加, 便意の増加
S.T.	♀	55	脊損上位 (星細胞腫)	なし	下痢	投与中止	投与2週目に出現
M.Y.	♂	35	脊損上位	コリスチン イスメリン	発疹	投与中止	投与2日目に顔面と体幹に発疹が出現 本剤投与中止により症状消失
S.M.	♀	70	脊損下位	なし	めまい	投与中止	本剤1錠服用後強度のめまい感を訴え6時間 後再度服用後, 同様の症状が出現のため中止
T.H.	♀	65	末梢神経 (糖尿病)	ビクシリン	BUNの上昇	継続投与	BUNの軽度上昇(18⇒23) 本剤との関連不明
N.S.	♀	57	脊損下位	なし	胃部不快感	投与中止	服薬を拒否

排尿開始までの時間が短縮したものは118例中44例(37.3%), 排尿時間の短縮したものは119例中48例(40.3%)で尿線の状態も119例中38例(31.9%)が太く良好になったものである。尿失禁は使用前よりないものが多いが111例中16例(14.4%)が改善している。残尿感はや約20%に消失を認めた。

5 副作用

ロバペロン錠試験中に発現したすべての副作用をTable 10に表示した。

132例中8例(6.1%)に副作用がみられ6例は投与を中止している。肝機能障害が1例にみられたが原因不明のものであり, また本剤との関係によるとは考え難いものもあるため, 本剤使用終了後も経過観察中である。

6 臨床検査成績

i) 尿検査

本剤使用前後でほとんど不変であり, 白血球多数の症例は使用後も多数認められたが, このうち11例は著明に改善し細菌も消失していた。

ii) 血液所見

赤血球, 白血球, 血小板, ヘモグロビン, ヘマトクリットなどについて検査した。2例に軽度の貧血を認めたが原因は不明である。

iii) 腎機能

BUN, クレアチニンについて検査した。BUNの軽度上昇(18⇒23)の1例を除き, とくに異常を示したものはなかった。

iv) 肝機能

GOT, GPTの上昇していた3例は使用前肝障害の認められた症例で1例は本剤使用後さらに上昇したが2例は低下の傾向にあった。

γ-GTPは4例に上昇をみたが原因は不明であった。

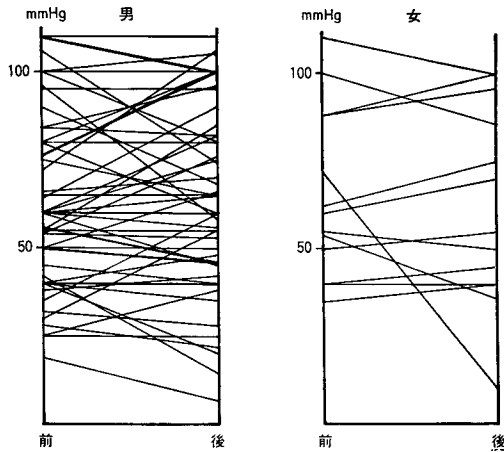
Al-P, ZTT, 総コレステロールなどに異常は認められなかった。

考 察

排尿機構の解剖, 生理はいまだ十分に解明されているとはいいがたいが, われわれは臨床的に良好な尿流が得られ残尿が認められなければ正常な排尿と考えている。排尿改善薬は大別して膀胱支配神経や膀胱利尿筋に直接作用してこれを収縮させるものと尿道抵抗を低下させることによって排尿効率を高める方法がある。最近では後者が重要視される傾向にあるが, ロバペロンは中新井ら¹⁻⁴⁾の研究によると膀胱利尿筋に直接作用する薬剤とされている。今回はこの意味において残尿測定と膀胱内圧検査を中心に検討したが, 尿流測定, 尿道抵抗なども参考にした。

残尿量, 残尿減少率について

残尿量を平均値でみると疾患部位にかかわらずいずれも減少しているが, とくに著明に減少しているのは脳疾患および脊髄疾患の下位型であり, 膀胱の性状からみると非反射性膀胱を示す群であった。残尿減少率からみてもほぼ同様の結果が得られた。末梢神経疾患では34.5%の残尿減少率がみられ, 脳疾患, 脊髄疾患

Fig. 2. 尿道内圧：UP_{MAX}

の下位型にもすぐれた結果が得られた。

収縮振幅について

収縮振幅は平均値でみるといずれの疾患群でも増加しているが、とくに脊髄疾患の下位型、末梢神経疾患では平均 5 mmHg 以上の増加を示した。これを膀胱の性状でみると正常型、非反射型に増加例が多く、残尿量減少と類似の傾向を示した。この結果は最大静止圧の上昇がほとんど不変であるのに対し最高意識圧が増加しているためであり、これはロバペロン錠が膀胱平滑筋の筋力を高め収縮力を増強したものと推測される。

尿道抵抗について

尿道抵抗に対してロバペロン錠がいかなる反応を示すかについて検討した。尿道抵抗測定は男子56例、女子14例に施行された。max upp でみると Fig 2 に示すごとく一定の傾向は認められず、平均値ではロバペロン錠使用後男子は 1.44 mmHg の上昇、女子は 2 mmHg の低下を認めた。

以上の結果、ロバペロン錠は尿道括約筋に対し、症例によってはかなり低下させるものもあるが平均してみると反応は少なく、膀胱利尿筋の収縮を増加して排尿効率を高めるものと考えられる。

自覚症状と副作用について

自覚症状は7項目について詳細に検討したがロバペロン錠の使用により排尿状態は好転している。尿意の出現、排尿回数の減少などには影響の少ないことが判明した。

副作用としては放屁過多、胃部不快感、下痢などの消化管症状がみられたが、これは本剤が膀胱平滑筋のみならず消化管の平滑筋にも作用するものと考えられ、これらの症状は注射剤でも認められた。また、GOT、

GPT の上昇が5例に認められたが、輸血による影響もあり、投与を中止したものは1例のみであった。その他の臨床検査成績にはとくに異常を認めたものではなく安全に使用できる薬剤と考えられる。

ま と め

神経因性膀胱 128 例に対しロバペロン錠を使用し、その排尿効果について検討した。本剤は1日6錠、3週間連続内服させた。

残尿量は疾患部位にかかわらず著明な減少をみた。

最高意識圧から最大静止圧を差し引いた収縮振幅はすべての疾患群で増加した。

やや有効以上の有効率をみると脳疾患76.9%、脊髄疾患上位型58.3%、下位型75.7%、末梢神経疾患58.3%、その他100%であった。

膀胱内圧測定、尿道抵抗測定などからロバペロン錠の効果は膀胱利尿筋の活動性を高めることによるものと考えられる。

副作用、臨床検査成績では本剤によると思われる特に著明な異常は認められなかった。

以上の結果、ロバペロン錠は神経因性膀胱の排尿改善薬として、注射とはほぼ同等の効果が期待でき、安全に使用出来るすぐれた薬剤と考えられる。

文 献

- 1) 中新井邦夫・園田孝夫：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (I)。泌尿紀要 18: 501~515, 1972
- 2) 中新井邦夫・太田謙・佐藤義基・清水世安・下平正文：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (II)。泌尿紀要 20: 633~644, 1974
- 3) 中新井邦夫・太田謙・佐藤義基・下平正文・清水世安：前立腺抽出物 (Robaveron) の排尿機能におよぼす影響についての実験的研究 (III) — 神経因性膀胱についての生理学および生化学的実験成績 —。泌尿紀要 20: 645~664, 1974
- 4) 中新井邦夫：実験的神経因性膀胱 (脊髄下位損傷) の排尿機能改善に及ぼす各種薬剤の効果にかんする研究。泌尿紀要 21: 823~831, 1975
- 5) 坪本哲・西川義雄・山口龍二：子宮頸癌広範全摘術後の末梢性神経因性膀胱に対する Robaveron の臨床的效果。産婦人科の世界 29: 491~494, 1977
- 6) 兼元敏隆・山崎和文・晴山仁志・服部広太郎・牟礼一秀：頸癌術後回復期の排尿障害に対する Ro-

- baveron の臨床的効果の研究. 産婦人科の世界 29: 1075~1079, 1977
- 7) 六条正俊: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 泌尿紀要 23: 259~264, 1977
 - 8) 走坂俊幸・沼里 進・浅井 真・久保 隆・大堀 勉: 神経因性膀胱に対する前立腺抽出物 Robaveron の使用経験. 泌尿紀要 23: 265~269, 1977
 - 9) 武田裕寿・平賀聖悟: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験—とくに脊髄損傷による神経因性膀胱を中心に—. 泌尿紀要 23: 271~277, 1977
 - 10) 鄭 漢彬・河田幸道: 神経因性膀胱に対するロバペロンの効果. 泌尿紀要 23: 279~283, 1977
 - 11) 中新井邦夫: 神経因性膀胱の排尿機能に対する前立腺抽出物 (Robaveron) の効果に関する研究. 泌尿紀要 23: 285~291, 1977
 - 12) 園田孝夫・六条正俊・大堀 勉・久保 隆・沼里 進・赤坂俊幸・中野修道・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖悟・宮崎一興・石堂哲郎・増田聡子・河田幸道・鄭 漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本 哲・中新井邦夫・紺屋博暉・倉智敬一・奥平吉雄・三浦捷一・川村泰弘・近藤 厚・徳永 毅・坂口 浩・岩崎昌太郎・三浦清樹・河村信吾 (ロバペロン研究会代表: 園田孝夫): 神経因性膀胱の排尿効率改善に対するロバペロンの効果についての研究. 泌尿紀要 23: 293~307, 1977
 - 13) 坂口 浩・岩崎昌太郎・近藤 厚・中野信吾: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 泌尿紀要 23: 309~318, 1977
 - 14) 河村信吾・三浦清樹・山辺 徹: 子宮頸癌術後の神経因性膀胱に対する前立腺抽出物の効果について. 泌尿紀要 23: 319~326, 1977
 - 15) 園田孝夫・六条正俊・兼元敏隆・後藤史郎・大堀 勉・久保 隆・大日向 充・瀬尾喜久雄・中野修道・吉崎 宏・千葉隆一・遠藤博志・武田裕寿・平賀聖悟・宮崎一興・石堂哲郎・河田幸道・鄭 漢彬・山口龍二・西川義雄・坪本 哲・中新井邦夫・小沢 満・江崎洋二郎・中川清秀・紺屋博暉・平山多秋・佐藤秀生・近藤 厚・坂口 浩・岩崎昌太郎・三浦清樹・河村信吾・内藤周幸・麻生芳郎 (ロバペロン研究会代表: 園田孝夫): 神経因性膀胱に対するロバペロンの治療効果—標準薬臭化ジスチグミンならびにプラセボ—との二重盲検法による比較—. 泌尿紀要 24: 109~128, 1978
 - 16) 勝見哲郎・長野賢一・田辺栄司・萩中隆博・村山和夫・北川清隆・黒田恭一・高野 学・川口光平: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 泌尿紀要 25: 389~393, 1979
 - 17) 中野修道・伊勢和久: 脊損膀胱における排尿困難の検討 (第3報) 脊損膀胱に対するロバペロンの影響. 日災害誌 26: 935~943, 1979
 - 18) 美川郁夫・平野章治・中島慎一: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用成績について. 泌尿紀要 26: 497~503, 1980
 - 19) 宮川征男・後藤 甫: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験—脳膀胱症例における検討 (第一報)—. 泌尿紀要 26: 639~641, 1980
 - 20) 高木隆治・上原 徹: 神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 西日泌尿 42: 165~173, 1980
 - 21) 遠藤博志: ロバペロンの排尿機能に及ぼす影響. 西日泌尿 42: 1113~1118, 1980
 - 22) 香川 征・野田益弘: 脳膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14: 340~344, 1980
 - 23) 仁藤 博・多胡紀一郎・押 正也・目黒純一: 糖尿病に起因する神経因性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14: 2653~2654, 1980
 - 24) 柿崎正栄・奥口文宣・後藤由夫: 糖尿病性神経因性膀胱に対するロバペロンの投与効果. 基礎と臨床 14: 3585~3588, 1980
 - 25) 上間健造・小川 功: 低緊張性膀胱に対するロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 14: 4021~4024, 1980
 - 26) 津田鴻太郎: 向精神薬投与時の排尿障害に対するロバペロンの効果. 基礎と臨床 15: 2191~2195, 1981
 - 27) 栗崎博司・岩田 誠: 神経内科領域におけるロバペロンの使用経験. 基礎と臨床 15: 2663~2666, 1981
 - 28) 田村雅有: 前立腺抽出物 (KN-7) の臨床第一相試験. (未発表), 1979

(1983年9月12日迅速掲載受付)